

Behandling med botulinum-toksin

Botulisme var i gamle dage en frygtet sygdom, som kunne opstå, når man spiste dårligt konserveret mad (deraf tilnavnet pølseforgiftning). Årsagen til forgiftningen var botulinum toksin (BT), et neurotoksin, der udvikles fra bakterien *Clostridium botulinum*.

BT kendes som en overordentlig giftig substans, der ved indtagelse kan medføre botulisme med okulære og gastrointestinale symptomer samt parese med inddragelse af respirationsmuskulaturen.

BT bindes til perifere kolinerge terminaler og blokerer den præsynaptiske frigørelse af acetylkolin i den neuromuskulære synapse. Det berører ikke den postganglionære transmission. Når BT injiceres i en muskel, følger en dosisafhængig parese og i en glandel parasympatisk blokade.

BT er effektivt ved behandling af sygdomme karakteriseret af overaktivitet i tværstribet eller glat muskulatur, når det injiceres lokalt; tillige har det vist sig effektivt ved behandling af smerter eller fokal hyperhidrose samt over for spyttflåd (se Tabel 1).

Fordelene ved at anvende BT er:

1. Virkningen er langvarig, men ikke permanent, idet den funktionelt denerverede muskelfiber udvikler acetylkolin-receptorer uden for endepladen med senere nerve-sprouting og reinnervation. Den inducerede muskelsvaghed er således sædvanligvis ophørt efter 2-6 måneder.
2. Indsprøjtning af små mængder BT virker lokalt, og der er oftest in-

gen systemisk effekt (se dog afsnittet sikkerhed).

3. Effekten er dosisafhængig.

Virkning

Blokade af den perifere neuromuskulære transmission leder klinisk til forandringer, der meget ligner dem, man ser ved kirurgisk denervering med nedsat muskelkraft og atrofi. Der er elektromyografiske forandringer, der ligner dem, man ser ved myopati.

Virkningen af BT injektion sætter ind efter få dage op til en uge og varer i ca. 12 uger, men aftager gradvist i de sidste 4-6 uger. En stor del af den kliniske effekt skyldes, at den pågældende muskel bliver svagere, men det er dokumenteret, at der ikke er direkte relation mellem svaghed og effekt på den muskulære overaktivitet. Ved dystoni ses således god effekt på de involuntære bevægelser, men med relativt bevaret voluntær muskelfunktion. Dette kan skyldes, at BT virker mest på de muskler, der udviser størst aktivitet, idet BT optages bedst i de hyperaktive synapser.

Sikkerhed

BT anses for en relativt sikker behandling, især i betragtning af dets giftighed i øvrigt. BT har været anvendt i mere end 20 år over hele verden, og der er ikke påvist blivende forandringer i hverken organer eller muskler. BT's molekylvægt er for stor til at passere blod-hjerne barrieren. De doser, der anvendes, er for små til at give

December 2004

Behandling med botulinum-toksin side 1

Botulinum-toksin mod rynker side 3

Det generelle tilskud til selektive cox 2-hæmmere er blevet tilbagekaldt side 4



Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

systemiske virkninger og til at stimulere immunsystemet i noget betydende omfang. Antistoffer mod BT udvikles hos færre end 2 % og afhænger af dosis og behandlingsfrekvens, men ikke af varighed af behandling.

Man ved, at BT kan spredes ved lokal diffusion fra injektionsstedet til tætliggende ikke-injicerede muskler, og dette kan af og til være hensigtsmæssigt, men kan også give bivirkninger i form af forbigående dysfagi, ptose eller svaghed i ansigtsmuskulaturen.

Bivirkninger

Influenzalignende symptomer kan ses i de første dage.

Lokale forbigående bivirkninger ses og nævnes ved de enkelte indikationer.

Produkter

Der findes til terapeutisk brug to kommercielt tilgængelige typer af BT (A og B) som har næsten identisk effekt. BT-A var det første og er det langt mest benyttede. BT-A findes i tre udgaver: Botox, Dysport og Vistabel. Enhederne er forskellige, og doserne, der anvendes, er derfor ikke umiddelbart sammenlignelige. BT-B (Neurobloc) er ikke markedsført i Danmark.

Anvendelsesområder

Det primære anvendelsesområde er i behandlingen af fokal dystoni, da effekten er god, og de medikamentelle muligheder i øvrigt meget ringe.

Dystoni

Blefarospasmer. Der er publiceret 5 randomiserede kontrollerede studier (RTC) med tilsammen 138 patienter. I 66-100 % af tilfældene var

der god effekt af behandlingen, dvs. ophør af trækninger. En retrospektiv opgørelse med 239 patienter med blefarospasmer viste vedvarende effekt hos mere end 70 %, idet patienterne efter mere end 10 års behandling ønskede at fortsætte denne.

Der gives normalt 6 injektioner omkring hvert øje. Der er ikke behov for vejledende elektromyografi (EMG). Effekten indtræder efter 3-5 dage og varer gennemsnitligt op til 14 uger. Bivirkninger er forbigående (1-2 uger). Inkomplet øjenlukning med tørhed eller kløe i øjet i varierende grad er almindelig og sås i førnævnte studie hos op til 36 %. Behandles med kunstige øjendråber. Ptose ses hos < 10 %, og afhænger af i høj grad af injektionsteknikken.

Hemifaciale spasmer skyldes formentlig lokal påvirkning af nervus facialis. Lidelsen er således ikke nogen egentlig dystoni, men responderer godt på behandling med BT. Behandlingen foretages initialt på samme måde som ved blefarospasmer, blot halvsidigt. Denne behandling giver ofte ro i resten af ansigtet, ellers må antallet af injektionssteder udvides. Effekten er også her overordentlig god og langvarig – op til 18 uger. Der er få kontrollerede studier. I et større åbent studie og et retrospektivt studie fandtes effekt hos 88-95 %. Bivirkninger var ptose og diplopi.

Torticollis kan behandles med indsprøjtninger i de hyperaktive halsmuskler hvilket er særdeles effektivt over for drejning og muskulære smerter. Behandlingen udføres her i landet EMG-vejledt for at sikre, at injektionerne gives de mest aktive steder, hvilket optimerer resultatet. Ved den teknik er der god effekt hos mere end 75 %. Der foreligger syv ældre og mindre og 3 nyere og større blindede, kontrollerede studier. I de ældre er materialet ofte lille, og kun i få tilfælde er der angivet signifikansniveau. Effektraten er 61-89 %. I de senere og større studier fandtes signifikant bedre effekt af BT end af placebo. I to åbne studier fandtes effektraten at være mere end 60 % uændret gennem 10 år. Bivirkninger kan være

let synkebesvær af 1-2 ugers varighed og problemer med hovedløft, som i et meget stort materiale sås hos op til 22 %, men kun i svær grad hos 4 %.

Oromandibulær dystoni (kaldet Meiges syndrom, når der også optræder blefarospasmer) behandles ligeledes med indsprøjtninger i de muskler, der er overaktive, og som enten åbner eller lukker munden for meget. Effekten er i en opgørelse fundet god hos over 70 %, men evidensen er i øvrigt begrænset.

Laryngeal dystoni eller spastisk dysfoni er dystoni i stemmelæberne, der markant ændrer stemmen. Indsprøjtning af særdeles små doser BT, vejledt af EMG, percutant i mm. vocales er oftest meget effektivt. Hos 90 % normaliseres eller bedres stemmen (opgørelse og personlig erfaring). Tab af stemmen i en kortere periode og dysfagi kan ses. Evidensen begrænser sig til et lille prospektivt studie (n=38) samt ovennævnte opgørelse.

Skrivekrampe eller anden arbejdsbetinget dystoni kan behandles med BT, men kun ca. 25 % har god effekt heraf (personlig erfaring). Behandlingen bør dog forsøges. Effekten er dokumenteret i flere studier bl.a. et kontrolleret.

Tremor af hovedet, af underkæben eller palatal tremor kan med held behandles. I et åbent studie med 43 patienter er fundet signifikant nedsat dystoni og tremor i forhold til baseline. I et lille placebo-kontrolleret studie med 10 patienter fandtes 50 % reduktion af tremor i BT gruppen og 10 % reduktion i placebo gruppen. Ligeledes er der dokumenteret signifikant effekt af BT ved essentiel tremor af overekstremiteterne. Ved andre tremorformer bør anden medikamentel behandling forsøges først.

Ved simple tics eller Tourette's syndrom kan injektioner af BT dæmpe tics. Kun et enkelt mindre (18 ptt.) kontrolleret studie foreligger, som viste 39 % reduktion af tics versus 5,8 % i placebo gruppen.

Spasticitet

Spasticitet er et nyere indikationsområde. Spasticitet er almindeligt

Tabel 1. Indikationer for behandling med botulinum-toksin.

Dystoni	Spasticitet
Tremor	Tics*
Frey's syndrom*	Spytflåd
Hyperhidrose	Achalasi*
Anal-fissur	Hovedpine*
Myofaciale smerter*	Rynker
Detrusor-sphincter-dyssynergi/ detrusor-hyperrefleksi*	
De med * mærkede er mere sjældne indikationer.	

forekommende ved multipel sklerose (MS), cerebral parese og efter traumer og forårsager foruden den nedsatte bevægelighed ofte problemer med smerter og mangelfulde muligheder for god hygiejne og deraf følgende nedsat livskvalitet. BT anvendtes første gang med held i 1989 til behandling af spasticitet ved apopleksi hos voksne, og siden er en række studier publiceret, hvoraf kun få er randomiserede og dobbeltblinde. Der findes en række RCT med evidens for effekt af BT ved spasticitet i overekstremiteten, men effektrater er svære at angive. I et studie har det været muligt vha. skalaer at måle handicap og belastning af hjælpere og påvise en signifikant forbedring i 6-12 uger. Behandling af adduktorspasticitet er undersøgt ved MS. Effekten er beskeden, hvis den måles i motorisk formåen (fx øgning af distance mellem knæ eller passiv abduktion af hofte), men fandtes signifikant større end ved placebo. Effekten består især i bedre funktion, færre spasmer, lettere personlig hygiejne og dermed aflastning af hjælperen. Patienterne bør udvælges nøje under hensyntagen til andre dominerende symptomer. Ved sværere kontrakturdannelse er resultatet mindre godt. Adskillige kontrollerede studier af behandling med BT

ved equino-varus stilling af fødderne ved cerebral parese eller efter apopleksi har vist tilsvarende signifikant forbedring af gangfunktionen. Musklerne udvælges og identificeres med EMG i forbindelse med injektion. Bivirkninger i form af influenzalignende symptomer eller udslæt var ikke signifikant forskellig fra en placebobehandlet gruppe trods de ret store doser, der må benyttes. Det skal understreges, at behandlingen med BT skal følges op af fysio- og ergoterapi. Dette område er under hurtig udvikling.

Hyperhidrose

Ved axillær og palmar hyperhidrose er BT fundet effektivt givet som intradermale injektioner svarende til de mest aktive områder. I et nyere placebo-kontrolleret arbejde med 227 patienter er der vel-dokumenteret effekt. 94 % i BT-gruppen opnåede ≥ 50 % reduktion i axillær svedproduktion i forhold til baseline sammenlignet med 36 % i placebo-gruppen fire uger efter behandling. Forskellen var signifikant. Virkningsvarigheden synes at være 4-6 måneder.

Konklusion

Der er evidens for, at en række dystone eller spastiske tilstande, som

tidligere var svære at behandle, nu kan behandles med god effekt med BT i ambulant regi. Det er imidlertid væsentligt, at behandlingen udføres i afdelinger med erfaring i både diagnosticering og behandling.

Behandling af dystoni eller spasticitet er en specialistopgave og bør, med undtagelse af blefarospasmer, udføres i hospitalsregi enten vejledt eller identificeret af EMG. Behandling af blefarospasmer kan udføres af praktiserende speciallæger, enten neurologer eller øjenlæger, men det er væsentligt, at diagnosen stilles korrekt, og at det ikke drejer sig om hemifaciale spasmer, der bør udredes nøjere i neurologisk regi.

Injektionerne skal gives med mindst tre måneders mellemrum, og doseringen skal følge de generelle anvisninger, idet udvikling af antistoffer er korreleret hertil.

Hyperhidrose behandles ambulant i praksis eller i hospitalsregi hovedsagelig af dermatologer.

Lene Werdelin
Neurologisk afd., Bispebjerg Hospital

Dine patienter kan læse om
behandling med BT på
www.medicinmedfornuft.dk

Botulinum-toksin mod rynker

Rynkebehandling med botulinumtoksin (BT) er især rettet mod panderynker og rynker ved øjnene (kragetæer). Det er også muligt at behandle rynker i underansigtet, men det kræver mere erfaring for at undgå, at mimikken blive stiv, samt at patienten – i værste fald – får fonetiske problemer.

En behandling af rynker omkring øjne og i den øvre del af ansigtet vil typisk gives som 3 injektioner i den laterale del af orbicularis oculi, 1 injektion mellem øjenbrynene i m. procerus og 3 injektioner i m. frontalis. For at undgå ptose må der i den laterale del af panden ikke gives injektioner længere nede

end den nederste panderynke og ikke over øjenbrynene.

Behandlingens effekt ses efter 5-8 dage. Først opnås parese af musklen, og derefter glatter huden sig ud. Den maksimale effekt ses efter 3 uger, hvorefter den langsomt klinger af. Behandlingen kan gentages 3-4 gange om året.

Effekten af behandlingen på glabella-rynker er vurderet i to randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede studier med i alt 537 patienter. 30 dage efter injektion blev 80 % (325/405) af BT-behandlede patienter betragtet som reagerende på behandlingen af de undersøgelsesansvarlige (in-

gen eller mild sværhedsgrad ved maksimal panderynke) sammenlignet med 4,5 % (6/132) af placebo-behandlede. Der er kun begrænsede kliniske data hos patienter over 65 år.

Som bivirkninger kan ses lokale gener fra injektionsstedet, reversibel ptosis, hovedpine og paralyse af nabomuskler.

Det kan i øvrigt oplyses, at produktet Vistabel (BT-A) netop er blevet markedsført til indikationen midlertidig forbedring af udseendet ved lodrette rynker mellem øjenbrynene hos voksne under 65 år.

J.E. Just Christensen, Neurofysiologisk
Sektion, Holstebro Sygehus

Det generelle tilskud til selektive cox 2-hæmmere er blevet tilbagekaldt

Efter indstilling fra Medicintilskuds-nævnet har Lægemiddelstyrelsen med virkning fra den 25/10-2004 fjernet det generelle tilskud til celecoxib (Celebra) og etoricoxib (Arcoxia). Dette skete næsten samtidig med – men uafhængigt af – at rofecoxib (Vioxx) blev afregistreret pga. en uventet stor hyppighed af kardiovaskulære bivirkninger.

Begrundelsen for tilbagekaldelsen af det generelle tilskud er, at prisen på de selektive cox 2-hæmmere ikke står i et rimeligt forhold til deres behandlingsmæssige værdi – vurderet på såvel effekt som bivirkninger. Hvis der er en ganske særlig grund til, at en gigtpatient med behov for kronisk smertebehandling (og som ikke er i samtidig behandling med acetylsalicylsyre (ASA)) ikke kan behandles med et billigere smertestillende præparat, kan lægen søge enkelttilskud til en selektiv cox 2-hæmmer.

Forbruget

Efter markedsføring af de selektive cox 2-hæmmere er forbruget steget til at udgøre godt 20 % af det totale NSAID forbrug målt i DDD i 2002 med knap 145.000 brugere. Herefter blev der fra forskellig side informeret intenst om korrekt brug af selektive cox 2-hæmmere, hvorefter forbruget i 2003 er faldet til knap 130.000 brugere. Faldet er størst blandt yngre brugere og intermitterende brug er reduceret. Over halvdelen af brugerne i 2003 er dog intermitterende brugere (under 50 DDD pr. år), og størstedelen af disse er yngre personer, hvor man kan antage, at en uspecifik NSAID kunne have været en mere rationel behandling. Behandlingsprisen for de selektive cox 2-hæmmere er ca. 4 gange højere end for uspecifikke NSAID.

Analgetisk effekt

Ækvivalente doser af uspecifikke

NSAID og selektive cox 2-hæmmere har sammenlignelig analgetisk effekt. Således er der efter sufficient dosisjustering ingen analgetisk fordel i at anvende den ene behandling frem for den anden.

Gastrointestinal sikkerhed

Evalueret af dokumentation for gruppen af selektive cox 2-hæmmere som helhed har ikke ført til påvisning af en entydig klinisk relevant fordel mht. gastrointestinal risiko, når man sammenligner med gruppen af uspecifikke NSAID som helhed. Dette betyder, at selektive cox 2-hæmmere – på samme måde som NSAID præparater – må anvendes med forsigtighed til patienter med øget risiko for gastrointestinale bivirkninger, herunder ældre mennesker, patienter med tidligere kompliceret ulcus eller NSAID-induceret ulcus, patienter i AK-behandling eller i behandling med systemiske glukokortikoider eller patienter med svær sygdom. Hos patienter i behandling med ASA synes behandling med selektive cox 2-hæmmere heller ikke at give klinisk relevant gastrointestinal fordel sammenlignet med behandling med uspecifikke NSAID præparater.

Kardiovaskulær sikkerhed

Rofecoxib (Vioxx) er for nylig trukket tilbage fra markedet pga. øget risiko for AMI og apopleksi, efter et placebokontrolleret studie bekræftede mistanken, som var opstået på baggrund af signaler i observationelle studier. Dette synes at skærpe opmærksomheden til gruppen af cox 2-hæmmere som helhed, hvorfor patienter med kendt hjertekarsygdom må advares vedrørende disse lægemidler. De europæiske sundhedsmyndigheder har for nylig iværksat en hasteundersøgelse af cox 2-hæmmere og kardiovaskulær risiko.

Konklusion

Ovennævnte gennemgang er i overensstemmelse med CHMP's faglige vurdering (det europæiske lægemiddelagentur, EMEA), hvor de resterende COX 2-hæmmere i øjeblikket bliver revurderet med henblik på den kardiovaskulære sikkerhed. Institut for Rationel Farmakoterapi anbefaler følgende:

- Til patienter i risiko for gastrointestinal blødning kan generelt anbefales tilbageholdenhed med såvel uspecifikke NSAID som cox 2-hæmmere. Et alternativ kan være kombination af billigste NSAID og billigste protonpumpehæmmer.
- Selektive cox 2-hæmmere bør reserveres til patienter med osteoartrose eller reumatoid arthritis, som har behov for langtids-analgetisk behandling, og som ikke kan behandles på anden måde. Disse patienter bør have en betydelig øget risiko for gastrointestinal blødning og en samtidig ikke-betydende risiko for kardiovaskulær sygdom. Normalt vil sådanne patienter kunne få enkelttilskud til behandlingen.
- Patienter i behandling med ASA – eller med behov for ASA – bør almindeligvis ikke behandles med selektive cox 2-hæmmere.

Nina Hannover Bjarnason
Klinisk Farmakologisk Afdeling Q
Rigshospitalet

Mats Lindberg
Kong Chr. X's Gighospital

Jens Peter Kampmann
Institut for Rationel Farmakoterapi

På www.medicinmedfornuft.dk er netop lanceret en ordbog og en artikel om spørgsmål, patienten kan bruge som forberedelse til besøg hos læge eller apotek.